

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

FRENCH REPUBLIC

(11) 2.017.735

NATIONAL INSTITUTE  
OF INDUSTRIAL PROPERTYAPPLICATION  
FOR A PATENT OF INVENTIONDate of laying open the application  
to the public: .....May 22, 1970

- (51) International classification:.....A 61 k 27/00
- (21) National registration number: .....69 30653
- (22) Filing date: .....September 9, 1969 at 4:30 p.m.
- (71) Applicant: the company known as: BIJK-GULDEN LOMBERG CHEMISCHE  
FABRIK G.M.B.H., residing in the Federal Republic of Germany
- Agent: Pierre Collignon
- (54) Medicament with laxative action
- (72) Invention:
- (30) Convention priority:
- (32) (33) (31) *Patent application filed in the Federal Republic of  
Germany on September 10, 1968, No. P 17 92 500.7, in  
the name of the applicant*

The subject of the invention is a medicament with laxative action on the basis of a combination of surface activated diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin and activated dimethylpolysiloxane as the active agents, characterized by the fact that the surface activated diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin is prepared by precipitation using a non-aqueous polar solvent, which is miscible with water, and by subsequent treatment with an aqueous solution of surface active materials in the presence of a finely divided vehicle material, and by the fact that the proportion by weight of the surface activated amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin thus obtained relative to the activated dimethylpolysiloxane is within the limits of 1 to 5 : 10 to 40.

In accordance with one preferred form of embodiment, the medicament in accordance with the invention is in the form of tablets that are to be chewed and that serve for the treatment of cases of constipation of differing geneses. As a general rule, the ingestion of a tablet with a composition that is analogous to that in Example 4 is sufficient to obtain the desired result, if taken for approximately three days prior to going to bed. In tenacious cases, ingestion is continued for another three days, with use, if necessary, of tablets with a stronger combination of the active materials.

The remarkable result of the treatment that can be obtained by using the medicament in accordance with the present invention is manifested by bowel movements which arise after a short period of treatment and which are effected without pain and without other unacceptable disadvantages. In particular, it is only in very rare cases that one observes abdominal pains and diarrhea-like defecation, which often arise in the treatment of cases of constipation, when use is made of the present medicament.

As far as the active material for the present medicament is concerned, use is made, on the one hand, of surface activated amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin, which is carried on a finely divided support on the basis of silicic acid, e.g. kieselguhr or colloidal silicic acid, and which is transformed into a paste via the use of swelling-type cellulosic derivatives. Comparative trials with diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin, which was manufactured in different ways, have established that a product that is manufactured in accordance with the process of the present invention has the most favorable active properties:

1 kg of crystalline diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin is dissolved in 9 kg of dimethylformamide. The clear filtered solution is poured slowly, drop by drop, into 100 liters of water while stirring suitably, and the mixture is then allowed to stand for ten minutes; the precipitate is centrifuged, and then washed with water until the wash water no longer contains dimethylformamide. The precipitate is stirred into a solution of 3 g of "TEXAPHON-K-12" in 1 liter of water and, after stirring for 30 minutes, a suspension of 4 kg of "CELITE superfine superfloss" in 6.4 kg of water is added, and then 0.6 kg of Tylose-C-300-P is also added while stirring. A paste of the surface activated amorphous active material is obtained in this way that is capable of being stored.

Use is made of activated dimethylpolysiloxane, which is present e.g. in the form of commercial "Antifoam AF Emulsion" from the Dow Corning Corporation, as the other active material in the medicament. This product is compressed into tablets together with the paste, which is obtained in accordance with the process that is described above, of the surface activated amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin, whereby the balance is made up of auxiliary materials and conventional additives as well as flavor-correcting agents. However, the manufacture of sugar-coated

pills and capsules is also possible without difficulties, and is included within the framework of the present invention.

The laxative action that is known for crystallized diacetyl-(p-hydroxyphenyl) isatin [sic; diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin?] and that of medicinal preparations that are established on the basis of this product are well known to the specialist.

In addition, the combination is known of surface activated diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin with activated dimethylpolysiloxane in the proportion of 1 to 80 with an addition of a spasmolytic agent, whereby the use thereof remedies accumulations of non-physiological gas in the gastrointestinal tract.

French medicament patent 322 M gives a description of medicaments on the basis of a dimethylpolysiloxane, which has been activated by finely divided silicic acid, in order to remedy foaming accumulations of gas in the digestive tract. Additions of lactose can be made in order to increase this action, and additions of sedatives and of alkaloids can be made in order to modify this action.

US patent 2,934,472 shows the use of emulsions of dimethylpolysiloxane, which has been activated with silicic acid, in order to remedy accumulations of post-operative gas and the pain that results therefrom.

Finally, US patent 2,951,011 describes medicaments on the basis of antacids with an addition of dimethylpolysiloxane for the treatment of flatulence.

However, these medicaments that characterize the prior art do not possess any laxative action.

In contrast, the medicament in accordance with the present invention exhibits a remarkable laxative action. It is well to mention, as an unexpected effect, that the combination of surface activated amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin, which is obtained in accordance with the indicated process, with dimethylpolysiloxane exhibits a synergistic effect within the indicated limits of 1 to 5 : 10 to 40 parts by weight.

Table 1 shows the efficacy of crystalline diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin on its own and in combination with activated dimethylpolysiloxane. Moreover, corresponding indications are given for the combination of surface activated amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin with activated dimethylpolysiloxane, whereby it is seen that, in the presence of activated dimethylpolysiloxane, a lower dose of surface activated amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin gives rise to fewer failures [applications with no effect] than the crystallized product even in the presence of activated dimethylpolysiloxane.

Table 4 also shows this synergism which is described by a comparison of the mean effective dose ( $ED_{50}$ ) of the active laxative material on its own relative to that of its combination with dimethylpolysiloxane, whereby this is all the more noteworthy since, with the help of Table 2, the complete absence of efficacy of the activated dimethylpolysiloxane in terms of laxative action is found in this case.

Finally Table 3 shows a comparison of the laxative action of a known combination preparation relative to that of the medicament in accordance with the invention. It is noteworthy that, despite the large dosage of the known combination preparation, no noteworthy increase in laxative action

is seen, whereby the total dose of the active material is higher than for the medicament in accordance with the patent application.

It would be theoretically conceivable to treat even cases of tenacious constipation via the administration of increased total quantities of crystallized diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin.

However, it has been found, in practice, that both the frequency and the intensity of abdominal pains increase when inducing bowel movements that are analogous to those with cases of diarrhea. Such a mode of treatment is thus undesirable.

The medicament in accordance with the invention avoids this deficiency as a result of the considerable reduction of the material that itself has the laxative action. In this way, and via the results that are proved in the tables, the technical progress has been demonstrated that can be obtained with the medicament in accordance with the invention.

Table 1

Frequency of bowel movements over 24 hours and the percentage of applications with no effect (failures) per tablet following the administration of diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin that has been dispersed in various ways

Active material	Tablet composition in accordance with example	Diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl)-isatin	Activated dimethyl polysiloxane mg/tablet	Number of patients	Number of tablets ingested	Number of bowel movements over 24 h Per tablet	% failures
Tablet with crystalline bis-(p-hydroxyphenyl) isatin	1	5.0	-	92	206	1	16
	2	10.0	-	82	135	2	10
	3	5.0	10.0	33	105	1.5	10
Tablet with surface activated amorphous bis-(p-hydroxyphenyl)isatin	4	2.5	15.0	138	789	1.4	13.5
	5	5.0	10.0	29	104	1.7	7
	6	5.0	30.0	24	79	2.2	5

Table 2**Effect of dimethylpolysiloxane on defecation**

Quantity of dimethyl- polysiloxane ingested	Number of persons treated	Increase in the number of bowel movements per day for the treated persons by:		
		1 bowel movement	2 bowel movements	3 bowel movements
15 mg	17	0	0	0
30 mg	17	0	0	0
45 mg	18	0	0	0
60 mg	16	2	0	0
75 mg	16	0	1	1

Comment:

The dimethylpolysiloxane was administered in the form of tablets, which are to be chewed, with the composition that corresponds to Example 4 but without diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin. These tablets respectively contained 15, 30, 45, 60 and 75 mg of dimethylpolysiloxane as the active material.

**Table 3** Comparison of the laxative action, on 11 non-constipated persons, of tablets, which are to be chewed, in accordance with Example 4 relative to a known combination preparation having the following composition per tablet:

surface activated diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin	0.5 mg
dimethylpolysiloxane	40.0 mg
the benzyl ester of mandelic acid	30.0 mg

Dosage	Mean number of bowel movements				
	Observation before (mean value)	1st day	2nd day	3rd day	Observation after (mean value)
1 tablet in accordance with Example 4	0.9	1.55	2.55	1.27	0.82
3 x 2 tablets of a known combination preparation	1.1	1.02	1.15	0.92	0.87

The attached graph in accordance with Figure 1 shows a graphical representation of the mean number of bowel movements per day as a function of the duration of the treatment. The dashed line shows the course of the treatment with a tablet, which is to be chewed, in accordance with Example 4, whereas the full line shows the course of the treatment with a known combination preparation.

**Table 4** Mean effective dose ( $ED_{50}$ ) of surface activated amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin (I) and a combination of 4.8 mg of surface activated amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin with 36 mg of activated dimethylpolysiloxane (II)

I:  $ED_{50}$  = 30.0 mg/kg, obtained following oral administration to 200 rats

II:  $ED_{50}$  = 3.3 mg/kg, computed on the basis of the surface activated amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin, obtained following oral administration to 45 rats.

The  $ED_{50}$  dose is illustrated in the attached Figure 2.

**Example 1** Tablet, which is to be chewed, with the following composition:

crystalline diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin	5.0 mg
Celite superfine superfloss	10.0 mg
lactose	317.5 mg
tylose-C-1000-P	4.0 mg
citric acid	9.6 mg
sodium cyclamate	2.5 mg
table salt	0.6 mg
glycerine	0.8 mg
orange aroma	4.4 mg
water	10.0 mg
talc	3.0 mg
magnesium stearate	2.6 mg

Total weight

370.0 mg



Example 2: Tablet, which is to be chewed, with

crystalline diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin	10.0 mg
and the remainder of the composition as in Example 1.	

Example 3 Tablet, which is to be chewed, with the following composition:

crystalline diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin	5.0 mg
activated dimethylpolysiloxane (preferably in the form of a commercial aqueous anti-foam emulsion)	10.0 mg
Celite superfine superfloss	20.0 mg
lactose	480.4 mg
tylose-C-1000-P	10.0 mg
citric acid	15.6 mg
sodium cyclamate	4.0 mg
table salt	1.0 mg
glycerine	1.0 mg
mandarin oil aroma	3.0 mg
water	15.0 mg
emulsifiers	5.0 mg
Total weight	<hr/> 570.0 mg

Example 4 Tablet, which is to be chewed, with the following composition:

finely divided, surface activated, amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin	2.5 mg
activated dimethylpolysiloxane, as above	15.0 mg
Celite superfine superfloss	10.0 mg
lactose	310.9 mg
tylose-C-300-P	20.0 mg
citric acid	11.0 mg
sodium cyclamate	2.8 mg
table salt	0.7 mg
glycerine	0.6 mg
orange aroma	5.0 mg
emulsifiers	7.5 mg
water	12.0 mg
silicone treated calcium stearate	2.0 mg
Total weight	<hr/> 400.0 mg

Example 5            Tablet, which is to be chewed, with the following composition:

finely divided, surface activated, amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin	5.0 mg
activated dimethylpolysiloxane, as above	10.0 mg
Celite superfine superfloss	20.0 mg
lactose	480.4 mg
tylose-C-1000-P	10.0 mg
citric acid	15.6 mg
sodium cyclamate	4.0 mg
table salt	1.0 mg
glycerine	1.0 mg
mandarin oil aroma	3.0 mg
water	15.0 mg
emulsifiers	5.0 mg
<hr/>	
Total weight	570.0 mg

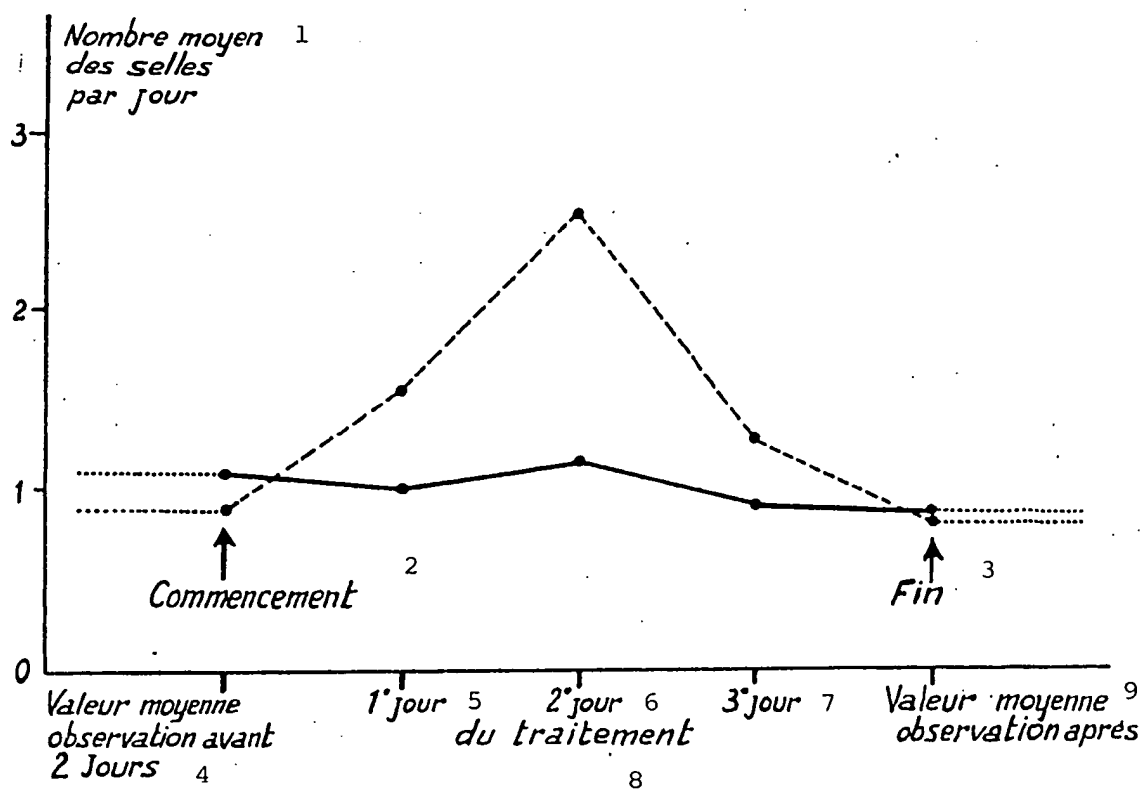
Example 6            Tablet, which is to be chewed, with the following composition:

finely divided, surface activated, diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin	5.0 mg
activated dimethylpolysiloxane, as above	30.0 mg
Celite superfine superfloss	20.0 mg
lactose	474.6 mg
tylose-C-1000-P	15.0 mg
citric acid	16.4 mg
sodium cyclamate	4.2 mg
table salt	0.9 mg
glycerine	0.9 mg
mandarin oil	3.0 mg
emulsifiers	15.0 mg
water	15.0 mg
<hr/>	
Total weight	600.0 mg

CLAIMS

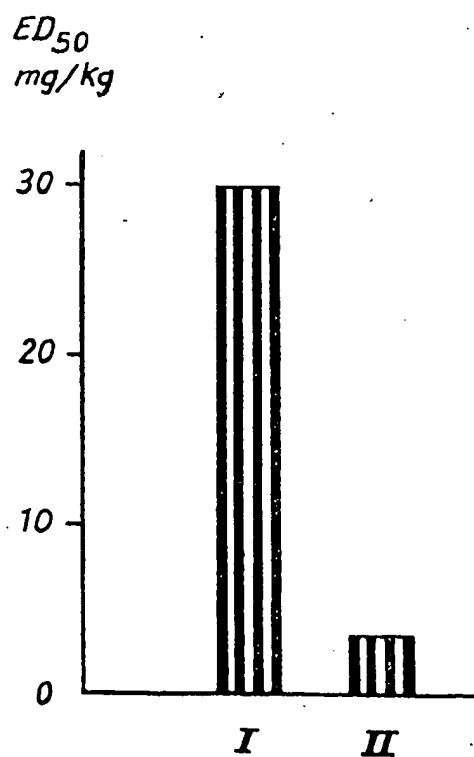
1. Medicament with laxative action on the basis of a combination of surface activated diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin and activated dimethylpolysiloxane as the active agents, characterized by the fact that the surface activated diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin is prepared by precipitation using a non-aqueous polar solvent, which is miscible with water, and by subsequent treatment with an aqueous solution of surface active materials in the presence of a finely divided vehicle material, and by the fact that the proportion by weight of the surface activated amorphous diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin thus obtained relative to the dimethylpolysiloxane is within the limits of 1 to 5 : 10 to 40.
2. Medicament in accordance with Claim 1, characterized in that a solution of diacetyl bis-(p-hydroxyphenyl) isatin is introduced, drop by drop, into water while stirring, and that the decanted deposit is transformed into a paste by treatment with an aqueous solution of a mixture of equal parts of a fatty alcohol sulfonate and an alkylbenzenesulfonate with an addition of swelling derivatives of cellulose and of kieselguhr.
3. Medicament in accordance with Claim 1 or 2, characterized in that the paste-like combination of active materials is compressed into tablets together with the addition of conventional additives as well as flavor-correcting agents.

Fig. 1



## Key to Fig. 1 Graph

- 1 = Mean number of bowel movements per day
- 2 = Start
- 3 = Finish
- 4 = Mean value observation before 2 days
- 5 = 1st day      6 = 2nd day      7 = 3rd day
- 8 = of treatment
- 9 = Mean value observation after

*Fig. 2*

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

(11)

2.017.735

T 8186

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

Date de la mise à la disposition du public  
de la demande . . . . .

22 mai 1970.

(51) Classification internationale . . . . .

A 61 k 27/00.

(21) Numéro d'enregistrement national . . . . .

69 30653.

(22) Date de dépôt . . . . .

9 septembre 1969, à 16 h 30 mn.

(71) Déposant : Société dite : BYK-GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK G.M.B.H., résidant

en République Fédérale d'Allemagne.

Mandataire : Pierre Collignon.

(54) Médicament à action laxative.

(72) Invention :

(30) Priorité conventionnelle :

(32) (33) (31) *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 10 septembre 1968, n° P 17 92 500.7 au nom de la demanderesse.*

L'invention a pour objet un médicament à action laxative à base d'une combinaison de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée et de diméthylpolysiloxane activé comme corps actifs, caractérisés par le fait que la diacétyl bis-

- 5 (p-hydroxyphényl) isatine surfactivée est préparée par précipitation à partir d'un solvant polaire, non aqueux, miscible avec l'eau et par traitement subséquent par une solution aqueuse de corps surfactifs en présence d'une matière porteuse finement divisée et par le fait que la proportion en poids de la diacétyl  
10 bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée ainsi obtenue au diméthylpolysiloxane activé est dans les limites de 1 à 5 pour 10 à 40.

- Selon une forme d'exécution préférée, le médicament suivant l'invention est sous forme de tablettes à mâcher qui  
15 servent au traitement de constipations de différentes genèses. En règle générale, il suffit de l'absorption d'une tablette d'une composition analogue à celle de l'exemple 4, prise avant le coucher pendant environ trois jours, pour obtenir le résultat désiré. Dans des cas tenaces, l'absorption est encore continuée  
20 pendant trois jours, éventuellement avec utilisation de tablettes d'une plus forte combinaison de corps actifs.

- Le remarquable résultat de traitement qu'on peut obtenir par l'utilisation du médicament selon la présente invention se manifeste par les selles qui se présentent après une courte durée  
25 du traitement et qui s'effectuent sans douleurs et sans autres inconvénients inacceptables. En particulier, ce n'est que dans des cas très rares qu'on observe, avec l'utilisation du présent médicament, les douleurs abdominales et les défécations en diarrhée qui se présentent souvent dans le traitement des consti-  
30 pations.

- Comme corps actif pour le présent médicament, on utilise d'une part la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée qui est portée sur un support finement divisé à base  
35 d'acide silicique, par exemple sur de la kieselgur ou de l'acid silicique colloïdal, et qui est transformée en une pâte avec emploi de dérivés cellulosiques gonflants. Des essais comparatifs avec de la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine fabriquée d  
différentes façons ont établi qu'un produit fabriqué selon le  
procédé suivant présente les propriétés actives les plus favo-  
40 rables :

On dissout 1 kg de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatin cristalline dans 9 kg de diméthylformamide. On fait couler la solution filtrée claire lentement goutte à goutte dans 100 litres d'eau en agitant convenablement, puis on laisse reposer dix minutes, on centrifuge le précipité et on lave à l'eau jusqu'à ce que l'eau de lavage ne contienne plus de diméthylformamide. Le précipité est agité dans une solution de 3 g de "TEXAPHON-K-12" dans 1 litre d'eau et, après une agitation de 30 minutes, on ajoute une suspension de 4 kg de "CELLITE superfine superfloss" dans 6,4 kg d'eau, puis on ajoute encore 0,6 kg de Tylose-C-300-P en agitant. On obtient ainsi une pâte emmagasinable du corps actif amorphe surfactivé.

Comme autre corps actif dans le médicament qui fait l'objet de la présente invention, on utilise le diméthylpolysiloxane activé tel qu'il se présente par exemple sous la forme commerciale "Antifoam AF Emulsion" de la firme Dow Corning Corporation. Ce produit est pressé en tablettes avec la pâte, obtenue selon le procédé décrit ci-dessus, de la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée avec appoint de corps auxiliaires et de corps d'addition usuels ainsi que de correcteurs de goût. Cependant, la fabrication de dragées et de capsules est aussi possible sans difficultés et rentre dans le cadre de l'invention.

L'action laxative de la diacétyl-(p-hydroxyphényl) isatin cristallisée connue et des préparations médicamenteuses établies à base de ce produit sont bien connues du spécialiste.

De plus, on connaît la combinaison de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée avec le diméthylpolysiloxane activé dans la proportion de 1 à 80 avec addition d'un spasmolytique, dont l'emploi remédie aux accumulations de gaz non physiologiques dans la voie gastro-intestinale.

Dans le brevet français de médicament 322 M, on a décrit des médicaments à base d'un diméthylpolysiloxane activé par de l'acide silicique finement divisé pour remédier aux accumulations moussantes de gaz dans le tube digestif. Pour augmenter l'action, on peut ajouter du lactose et pour la modifier on peut ajouter des s'atifs et des al aloïdes.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique 2 934 472 mentionne l'uti-



lisati n d'émulsi ns d diméthylpolysiloxane activé par l'acid  
silicique pour remédier aux accumulations d gaz p st- pératoires  
t aux douls urs qui en résult nt.

Enfin, on a décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Am'riq  
2 951 011 des médicaments à base d'antacides avec une addition  
5 de diméthylpolysiloxane pour le traitement de la flatulenc .

Ces médicaments qui caractérisent l'état de la technique  
ne possèdent cependant aucune action laxative.

Au contraire, le médicament selon l'invention présente une  
10 action laxative remarquable. Comme effet inattendu, il y a li u  
de remarquer que la combinaison de la diacétyl bis-(p-hydroxy-  
phényl) isatine amorphe surfactivée, obtenue selon le proc'dé  
indiqué, avec le diméthylpolysiloxane dans les limites indiquées  
de 1 à 5 pour 10 à 40 parties en poids présente un effet  
15 synergique.

D'après le tableau 1, on voit l'efficacité de la diacétyl  
bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristalline seule et en combinaison  
avec le diméthylpolysiloxane activé. De plus, on a porté des  
20 indications correspondantes pour la combinaison de la diacétyl  
bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée avec le dimé-  
thylpolysiloxane activé, d'où il résulte qu'une dose plus faible  
de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée n  
présence de diméthylpolysiloxane activé donne moins d'échecs  
qu'un produit cristallisé même en présence de diméthylpolysil -  
25 xane activé.

Le tableau 4 fait apparaître aussi le synergisme décrit  
par la comparaison de la dose efficace moyenne (ED<sub>50</sub>) du c rps  
actif laxatif seul avec celle de sa combinaison avec l  
30 diméthylpolysiloxane, ce qui avec l'aide du tableau 2 est d'au-  
tant plus remarquable que dans ce cas toute l'absence d'effi a-  
cité du diméthylpolysiloxane activé concernant une action laxa-  
tive se trouve représentée.

Le tableau 3 montre enfin la comparaison de l'action  
laxative d'une préparation de combinaison connue avec elle du  
35 médicament selon l'invention. Il est remarquable que, malgré l  
fort dosage de la préparation de combinaison connue, la d se  
totale en corps actifs étant plus élevée que pour le médi ament  
selon la demande, on ne voit apparaître aucune élévation notable  
de l'action laxative.

40 Il serait théoriquement concevable de traiter même d s cas  
de constipations tenaces par l'administration de quantités t ta-  
les augmentées de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristal-  
lisée.

On a trouvé cependant dans la pratique qu'ainsi la fréquen-  
45 ce et l'intensité des douleurs abdominales augmentent en prov -  
quant des selles analogues à des diarrhées. Un tel mode d  
traitement est donc indésirable.

Le médicament selon l'invention évite ce défaut par une  
diminution considérable du corps ayant lui-même une action  
50 laxativ . Ainsi t par l s résultats prouvés dans l s tabl aux  
est démontré l pr grès t chnique qu'il st possibl d'obtenir  
avec le médi ament s l n l'invention.

Tableau 1.

Fréquence des selles en 24 heures et pourcentage des applications sans effet (échecs) par tablette après administration de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine dispersée de différentes façons.

Corps actif	Composition de la tablette selon exemple	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine	diméthyl-polysiloxane activé mg/tablette	nombre de patients	nombre de tablettes absorbées	nombre de selles en 24 h par tablette	% d'échecs
Tablette avec diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristalline	1	5,0	-	92	206	1	16
	2	10,0	-	82	135	2	10
	3	5,0	10,0	33	105	1,5	10
Tablette avec diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée	4	2,5	15,0	138	789	1,4	13,5
	5	5,0	10,0	29	104	1,7	7
	6	5,0	30,0	24	79	2,2	5

Tableau 2.

## Influence du diméthylpolysiloxane sur la défécation

Quantité de diméthyl-  
p lysiloxane  
absorbée

nombre des  
personnes  
traitées

augmentation du nombre de selles par jour pour les personnes traitées de

1 selle      2 selles      3 selles

15 mg	17	0	0	0
30 mg	17	0	0	0
45 mg	18	0	0	0
60 mg	16	2	0	0
75 mg	16	0	1	1

5

Remarque : Le diméthylpolysiloxane a été administré sous forme de tablettes à mâcher de la composition qui correspond à l'exemple 4, mais sans diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine. Ces tablettes contenaient respectivement comme seul corps actif 15, 30, 45, 60 et 75 mg de diméthylpolysiloxane.

Tableau 3. comparaison de l'action laxative, sur 11 personnes non constipées, de tablettes à mâcher selon l'exemple 4 avec une préparation de combinaison connue ayant la composition suivante par tablette :

5	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée	0,5 mg
	diméthylpolysiloxane	40,0 mg
	benzylester de l'acide mandélique	30,0 mg

10	Dosage	Nombre moyen des selles				
		Observation avant (valeur moyenne)	1 <sup>o</sup> jour	2 <sup>o</sup> jour	3 <sup>o</sup> jour	Observation après (valeur moyenne)
15	1 tablette selon exemple 4	0,9	1,55	2,55	1,27	0,82
20	3x2 tablettes d'une préparation de combinaison connue	1,1	1,02	1,15	0,92	0,87
25						

Dans le graphique annexé selon la figure 1, on a représenté graphiquement le nombre moyen de selles par jour en fonction de la durée du traitement. La ligne en trait interrompu montre le cours du traitement avec une tablette à mâcher selon l'exemple 4, tandis que la ligne en trait plein montre le cours du traitement avec une préparation de combinaison connue.

Tabl au 4 : Dose efficace moyenne ( $ED_{50}$ ) de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée (I) et d'une combinaison de 4,8 mg de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée avec 36 mg de diméthylpolysiloxane activé (II)

I :  $ED_{50}$  = 30,0 mg/kg, obtenu après administration orale à 200 rats.

II :  $ED_{50}$  = 3,3 mg/kg, compté sur la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée, obtenu après administration orale à 45 rats.

Sur la figure 2 annexée, on a représenté la dose  $ED_{50}$ .

Exemple 1 : Tablette à mâcher de la composition :

	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristalline	5,0 mg
15	Celite superfine superfloss	10,0 mg
	lactose	317,5 mg
	tylose-C-1000-P	4,0 mg
	acide citrique	9,6 mg
	cyclamate de sodium	2,5 mg
20	sel de cuisine	0,6 mg
	glycérine	0,8 mg
	arome d'orange	4,4 mg
	eau	10,0 mg
	talc	3,0 mg
25	stéarate de magnésium	2,6 mg
poids total		370,0 mg

Exemple 2 : Tablette à mâcher avec diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine cristalline 10,0 mg le reste de la composition comme à l'exemple 1.

Ex mple 3 : Tablette à mâcher de la composition :

	diacétyl bis-(p-hydroxyph'nyl) isatine cristallin	5,0 mg
	diméthylpolysiloxane activé (de préférence sous la forme d'une émulsion aqueuse anti-mousse du commerce)	10,0 mg
5	Celite superfine superfloss	20,0 mg
	lactose	480,4 mg
	tylose-C-1000-P	10,0 mg
	acide citrique	15,6 mg
	cyclamate de sodium	4,0 mg
10	sel de cuisine	1,0 mg
	glycérine	1,0 mg
	arome d'huile de mandarine	3,0 mg
	eau	15,0 mg
	émulsifiants	5,0 mg
15	Poids total	570,0 mg

Exemple 4 : Tablette à mâcher de la composition :

	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe, surfactivée, finement divisée	2,5 mg
	diméthylpolysiloxane activé, comme ci-dessus	15,0 mg
20	Celite superfine superfloss	10,0 mg
	lactose	310,9 mg
	tylose-C-300-P	20,0 mg
	acide citrique	11,0 mg
	cyclamate de sodium	2,8 mg
25	sel de cuisine	0,7 mg
	glycérine	0,6 mg
	arome d'orange	5,0 mg
	émulsifiants	7,5 mg
	eau	12,0 mg
30	stéarate de calcium siliconé	2,0 mg
	Poids total	400,0 mg

Exemple 5 : Tablette à mâcher de la composition :

	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine, am rphe, surfactivée, fin m nt divisé	5,0 mg
	diméthylpolysiloxane activé, comme ci-dessus	10,0 mg
5	Celite superfine superfloss	20,0 mg
	lactose	480,4 mg
	tylose-C-1000-P	10,0 mg
	acide citrique	15,6 mg
	cyclamate de sodium	4,0 mg
10	sel de cuisine	1,0 mg
	glycérine	1,0 mg
	arome d'huile de mandarine	3,0 mg
	eau	15,0 mg
	émulsifiants	5,0 mg
15	poids total	570,0 mg

Exemple 6 : Tablette à mâcher de la composition :

	diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée, finement divisée	5,0 mg
	diméthylpolysiloxane activé, comme ci-dessus	30,0 mg
20	Celite superfine superfloss	20,0 mg
	lactose	474,6 mg
	tylose-C-1000-P	15,0 mg
	acide citrique	16,4 mg
	cyclamate de sodium	4,2 mg
25	sel de cuisine	0,9 mg
	glycérine	0,9 mg
	huile de mandarine	3,0 mg
	émulsifiants	15,0 mg
	eau	15,0 mg
30	poids total	600,0 mg

REVENDICATIONS.

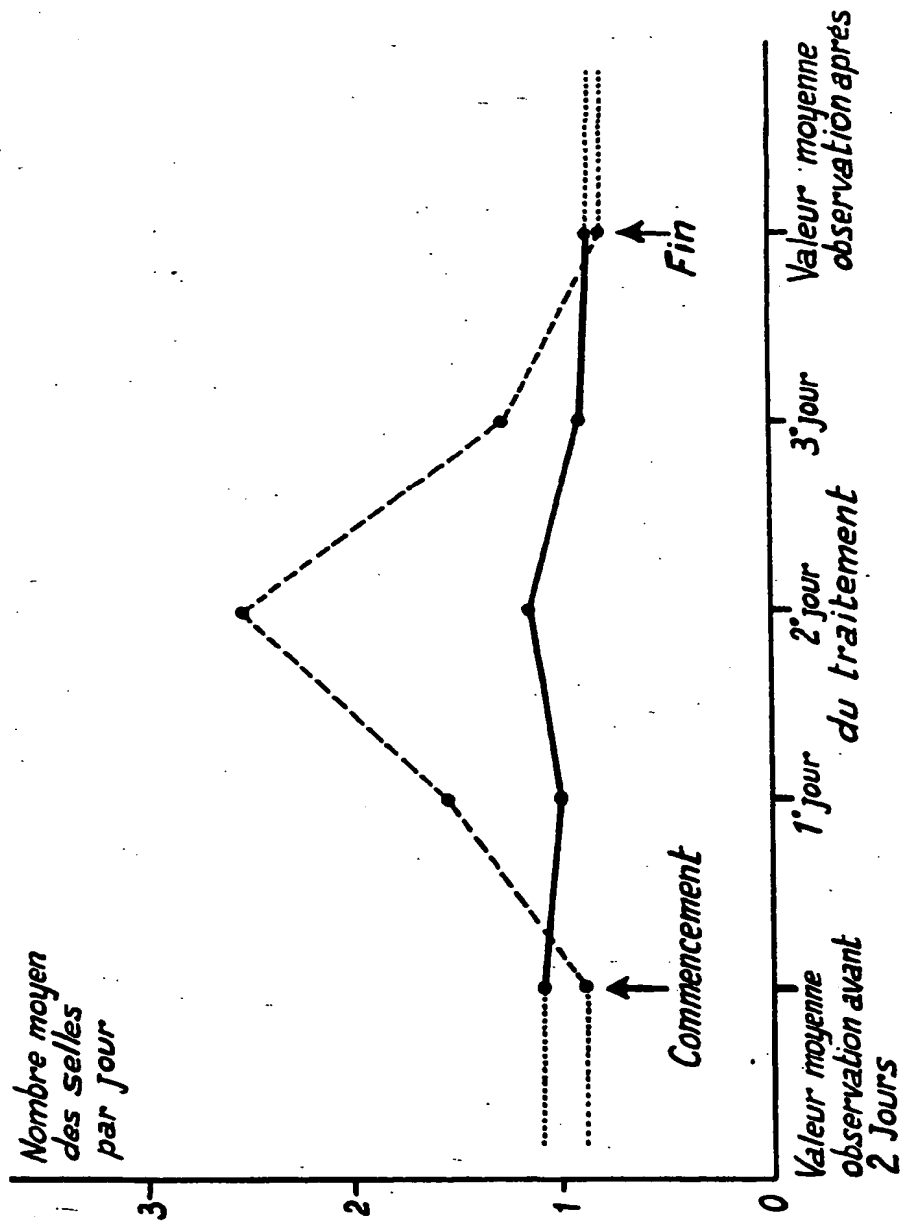
1. Médicament à action laxatif à base d'une combinaison de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée et de diméthylpolysiloxane activé comme corps actifs, caractérisé par  
5 le fait que la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine surfactivée est préparée par précipitation à partir d'un solvant polaire non aqueux, miscible avec l'eau, et par traitement subséquent par une solution aqueuse de corps surfactifs en présence d'une matière porteuse finement divisée et par le fait que la proportion en  
10 poids de la diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine amorphe surfactivée ainsi obtenue au diméthylpolysiloxane est dans les limites de 1 à 5 pour 10 à 40.

2. Médicament selon la revendication 1, caractérisé par ceci qu'une solution de diacétyl bis-(p-hydroxyphényl) isatine  
15 est introduite goutte à goutte dans l'eau avec agitation et que le dépôt décanté est transformé en une pâte par traitement avec une solution aqueuse d'un mélange en parties égales d'un sulfonate d'alcool gras et d'un sulfonate d'alkylbenzène avec addition de dérivés gonflants de la cellulose et de kieselgur.

20 3. Médicament selon les revendications 1 ou 2, caractérisé par ceci que la combinaison pâteuse de corps actifs est pressée en tablettes avec addition de corps d'addition usuels et de correcteurs de goût.



Fig:1



69 30653

PL.II-2

2017735

*Fig. 2*

